

5ème Journées Pharmacopsy Alsace Psychopharmacologie des troubles anxieux, compulsifs et post-traumatiques

Centre Hospitalier d'Erstein
15 octobre 2021

Pharmacothérapie raisonnée du trouble stress post-traumatique (TSPT)

Pierre Vidailhet
Professeur de psychiatrie
CHU Strasbourg
Directeur du Centre PsychoTrauma Grand-Est

TSPT : ce que c'est

Critères du DSM5

Cluster A	Exposition à un évènement traumatique
Cluster B	Symptômes d'intrusions (reviviscences, cauchemars, ...)
Cluster C	Symptômes d'évitement
Cluster D	Altérations des cognitions (attention, mémoire), de l'humeur
Cluster E	Hyperactivité neurovégétative : hypervigilance, tr du sommeil
Cluster F	Durée > 1 mois : aigu ; > 3 mois : chronique
Cluster G	Détresse significative
Cluster H	Absence d'autre cause

Epidémiologie

5 à 10 % de la population générale mais données USA
Populations à risque : attentats, guerre, viols, tortures, ect. Par ex. 54 % dans les 6 à 18 mois après attentats de nov 2015 à Paris

Trauma Type 1

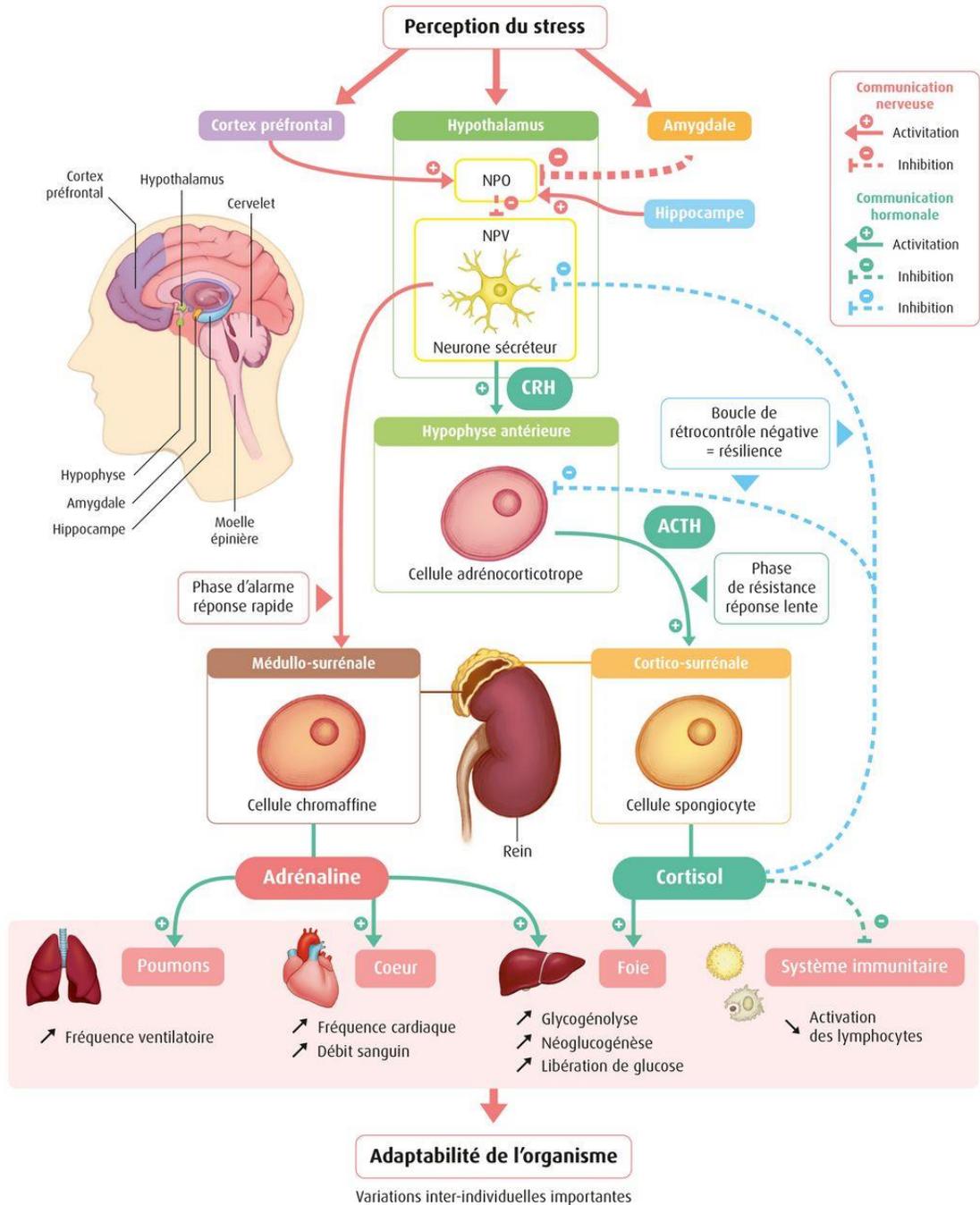
Accident unique, inattendu
Accident naturel/transport/industriel ; attentat ; maladie, viol, ...

Trauma Type 2 (complexe)

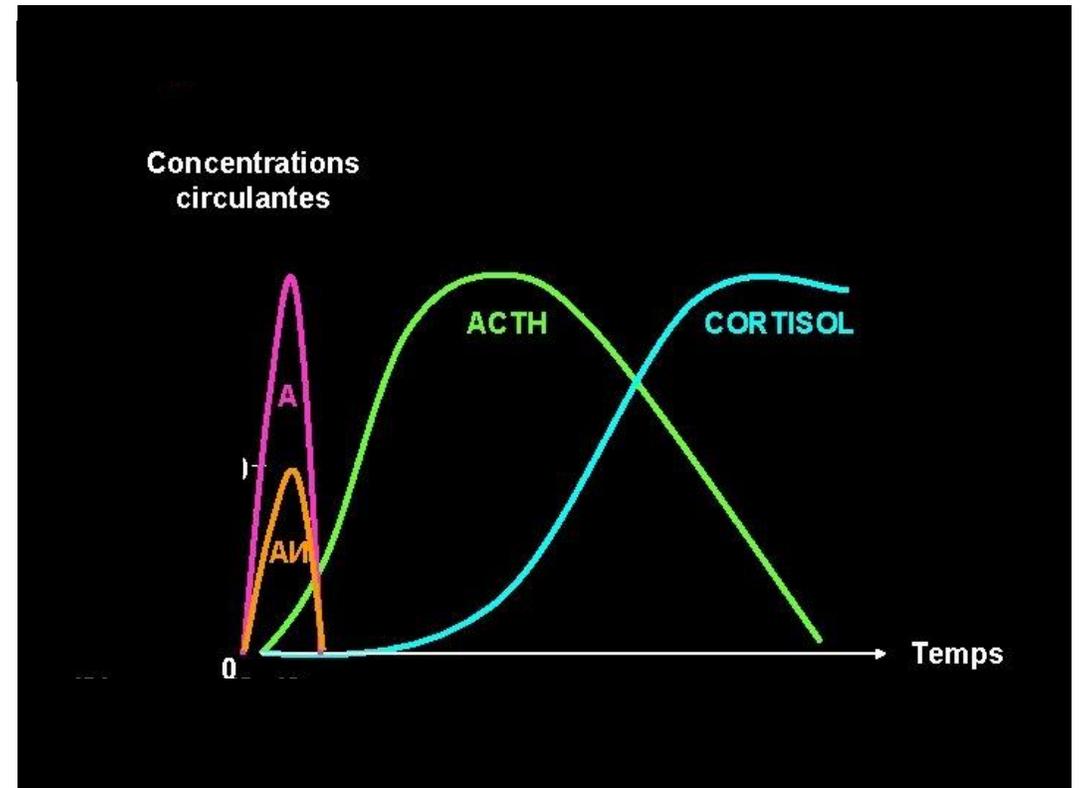
Evènements répétitifs : violences physiques, sexuelles ou morales répétées/durables, situations de guerre, négligences durables, ...

TSPT :

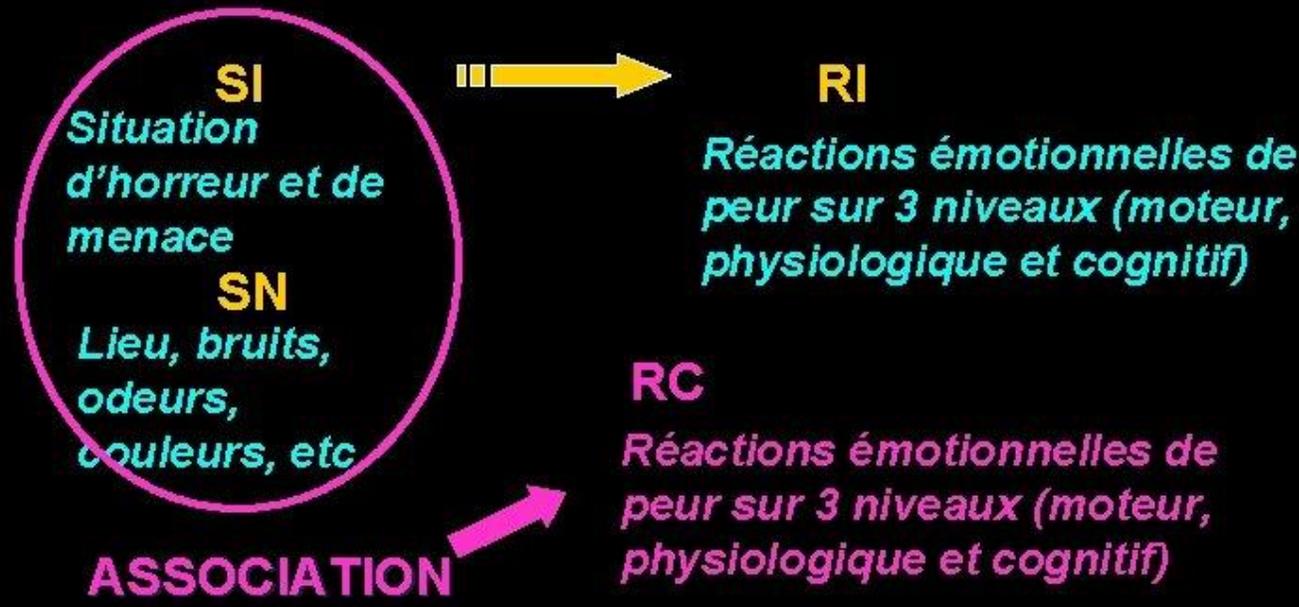
**modèles physiopathologiques
neurobiologiques**



Axes physiologiques de réponse au « stress »



Les symptômes de peur s'expliquent d'abord par un conditionnement classique



Le modèle de conditionnement de Mowrer (1960)

Dans ce modèle, les deux formes d'apprentissage expliquent le développement et le maintien de l'ESPT

Le conditionnement classique
↓
Apprentissage des réponses de peur

Le conditionnement opérant
↓
Apprentissage des comportements d'évitement

TSPT : le traitement

- Importance des prises en soins psychothérapeutiques % pharmacothérapie
- Mais taux d'abandons élevés des prises en charge.
- La sévérité des symptômes peut être un obstacle aux soins : utilité de la pharmacothérapie, qui peut aussi être associée
- La meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du TSPT permet aujourd'hui d'envisager des traitements étiologiques

TSPT :

traitements pharmacologiques

Une brève histoire du traitement pharmacologique du TSPT

- Au début furent les barbituriques
- Années 90s : essais cliniques antidépresseurs vs placebo
- Années 2000 : grandes études avec IRS : efficacité paroxétine, sertraline, fluoxétine
- Années 2010/20 : intérêt pour d'autres classes de psychotropes, selon leur mode d'action en lien avec les modèles neurophysiopathologiques

Pharmacothérapie du TSPT constitué

- **Il existe plusieurs recommandations internationales** (cf Auger, Turgeon et Bilodeau)
- **Les antidépresseurs**
 - Les IRS et IRSNa sont les mieux étudiés
 - Et parmi eux : la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine et la valénafaxine
 - Ont montré une bonne efficacité : rémission chez 30 à 50 % des patients
 - Reviviscence, évitement, émoussement affectif et hyperactivité neurovégétative
 - Qualité de vie (QdV)
 - Mais certaines études ; pas de différence significative % pcb : hétérogénéité du diagnostic, du type de trauma, et forte réponse au pcb
 - Plus faible taux de rechutes en traitement de maintenance (1 an) % placebo
 - Les autres antidépresseurs en 2^{ème}, ou 3^{ème} intention

• Les anti-adrénergiques

• La prazosine

- Antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques
- Efficacité démontrée sur les cauchemars et l'agitation nocturne
- Plus discutée sur symptômes d'hyperactivation, de dissociation et de reviviscence et aussi sur la réduction de consommation d'alcool
- Plutôt en traitement adjuvant
- Intérêt de la doxazosine (demi vie plus longue 15/20h vs 2/3 h) : effet positif chez des vétérans sur la symptomatologie du TSPT dans un essai (Rodgman et al., 2016)

• Les bêta-bloquants

- Etudes en cours
- Potentialisation d'une approche de psychothérapie cognitive centrée sur la reconsolidation

• La clonidine

- agoniste alpha-2 adrénergique
- Quelques études ouvertes non contrôlés : effet sur les symptômes d'hyperactivation ou dissociatifs

- **Les benzodiazépines**

- Agonistes GABAergiques
- Pas d'effet favorable dans le traitement (ni la prévention) du TSPT
- Avec possiblement un effet défavorable sur les processus de reconsolidation

- **Les antipsychotiques atypiques**

- Méta-analyse de 7 études randomisées concernant la rispéridone et l'olanzapine montrent une efficacité sur les symptômes du TSPT, et en particulier les flash-backs
- Les autres AP les plus étudiés sont la quétiapine et l'aripiprazole
- Selon les recommandations : en 2^{ème} ou 3^{ème} intention
- Souvent en potentialisation d'un TSPT résistant aux AD
- Parfois en 1^{ère} intention en cas de symptômes psychotiques, d'hypervigilance marquée ou de troubles du comportement (violences par ex.)

- **Autres molécules ayant fait l'objet d'études**

- Anti-convulsivants

- Résultats négatifs ou équivoques
- Non recommandés actuellement

- D-cyclosérine

- Agoniste partiel NMDA
- Résultats négatifs pour augmenter les effets psychotéhrapiques
- Non recommandée actuellement

- Canabinoïdes, kétamine, MDMA

- Des études sont en cours

Approche d'experts

Tableau 1. Choix pharmacologiques à la clinique TSO de Québec.

Sujet		Première intention	Deuxième intention	Troisième intention
Traitement général		Escitalopram, Desvenlafaxine, Sertraline	Autre antidépresseur	Antipsychotiques atypiques ou anti-convulsivants *
Sommeil	Induction	Zopiclone, Zolpidem	Trazodone, Mirtazapine	Doxépine, Temazepam
	Maintien	Trazodone	Mirtazapine, Quétiapine, Prazosine, Zopiclone	Doxépine
	Cauchemars	Prazosine	Nabilone *	Trazodone
	Agitation, sudation	Prazosine	Nabilone *	Clonidine#
Anhédonie, manque de motivation		Desvenlafaxine ou autre IRSN, Aripiprazole (x 5 mg Id) * Bupropion *		Psychostimulant
Irritabilité, crise de colère	Général, préventif	ISRS	Quétiapine, Lamotrigine, Valproate, Lurasidone, IRSN	Aripiprazole (x 5 mg Id)
	PRN	Quétiapine	Lorazepam, # Clonazepam #	Risperidone, & Olanzapine &
Anxiété	Général, préventif	Escitalopram, Desvenlafaxine, Sertraline	Autre ISRS ou IRSN	Quétiapine, Aripiprazole, % Pregabaline %
	PRN	Lorazepam, # Clonazepam, # Quétiapine		
Dissociation		Antidépresseur	Antipsychotique atypique, Lamotrigine, Prazosine	
Notes spécifiques		* en combinaison avec un antidépresseur # si non contre-indiqué	* en deuxième intention quand la symptomatologie ciblée est très grave et prioritaire. Sinon, il passe en troisième intention. # si non contre-indiqué	* si les antidépresseurs sont contre-indiqués, inefficaces ou non tolérés # pour la sudation uniquement & forme en dissolution rapide % en combinaison avec un antidépresseur

Note générale: Ce tableau représente les choix thérapeutiques d'un groupe restreint de médecins qui travaillent auprès d'une population de vétérans de l'armée canadienne souffrant de TSPT avec les caractéristiques des programmes pharmacologiques pour cette population ciblée. Ces informations ne sont donc présentées qu'à titre indicatif. Le lecteur doit tenir compte de ces aspects et les auteurs ne se reconnaissent aucune responsabilité dans les choix thérapeutiques des prescripteurs.

Traiter les comorbidités

- Troubles du sommeil
- Addictions
- Dépression
- Suicidalité

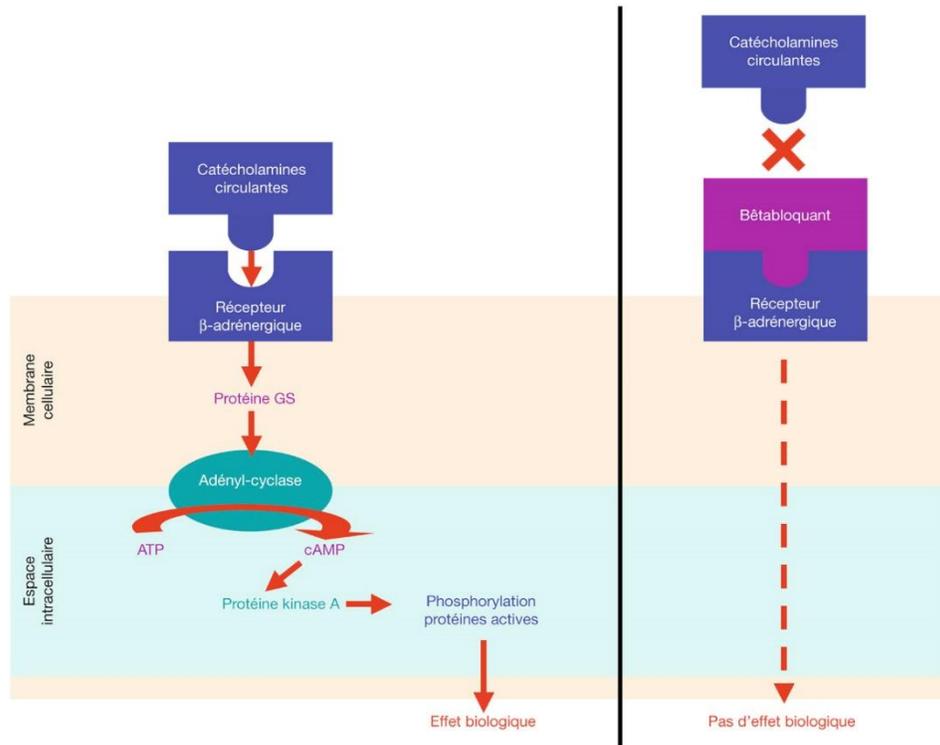
Pharmacothérapie de l'état de stress aigu

Traitement pharmacologique symptomatique lorsque symptômes sévères :

- Anxiété
- Agitation
- Troubles du sommeil
- Conseils « d'hygiène en santé mentale » +++

Consolidation & Reconsolidation mnésique

Vers une prévention secondaire du TSPT ?



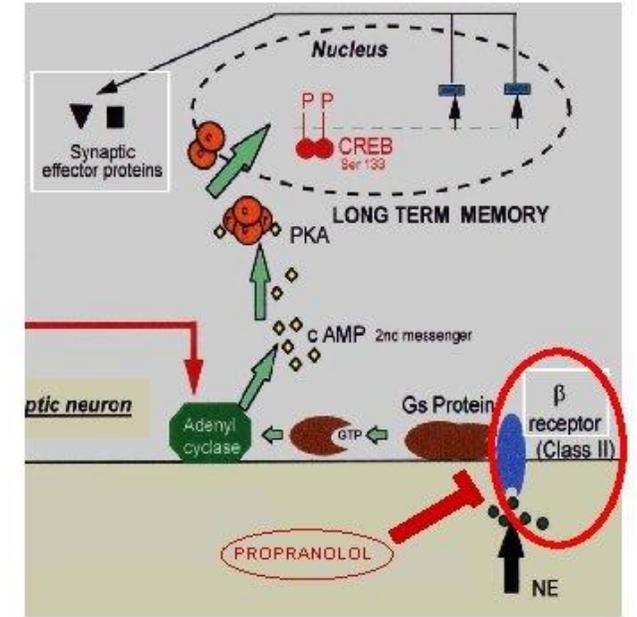
Consolidation mnésique = conversion d'un souvenir à court terme en souvenir à long terme (stocké)

•Lors de la remémoration, le souvenir est instable et devient labile

•Reconsolidation nécessaire pour le re-stocker :

- ⊗ requiert la mise en jeu des bêta récepteurs
- ⊗ Induction synthèse protéique
- ⊗ AMPc
- ⊗ Response Element Binding protein (CREB)

Garakani et al., Mt Sinai J Med 2006



Particulièrement fragile dans les 6 1ères heures post-trauma : fenêtre d'action pour un ttt pharmacologique

Viser les processus de reconsolidation.

Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD) (Review)

Amos T, Stein DJ, Ipser JC



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

PRÉVENTION DE L'ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE: EFFICACITÉ DES INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES?

Drs KAYOLE KAZADI^a, LAURENT MICHAUD^a et Pr ISABELLE PEYREMANN-BRIDEVAUX^b

Rev Med Suisse 2015; 11: 2300

Cette rubrique présente les résultats d'une revue systématique récente telle que publiée dans la *Cochrane Library* (www.thecochranelibrary.com). Volontairement limité à un champ de recherche circonscrit, cet article reflète l'état actuel des connaissances de ce domaine. Il ne s'agit donc pas de recommandations pour guider la prise en charge d'une problématique clinique considérée dans sa globalité (guidelines). Les auteurs de ce résumé se basent sur la revue systématique et ne remettent pas en question le choix des articles inclus dans la revue.

Question clinique

Un patient de 34 ans vous consulte. Lors d'une sortie en ville, il y a une semaine, il a été menacé au couteau. Il a craint pour sa vie. Depuis, il y repense sans cesse de manière envahissante, évite d'aller en ville et ne montre plus d'intérêt au travail. Il se plaint par ailleurs de réveils nocturnes et d'une irritabilité permanente.

Une prescription médicamenteuse pourrait-elle efficacement prévenir une évolution vers l'état de stress post-traumatique?

Contexte

Après un ou plusieurs événements potentiellement traumatisants (EPT), tels qu'accidents, mort inattendue d'une personne aimée, chirurgie invasive, guerre, violences physiques et sexuelles par exemple, certaines personnes peuvent développer un état de stress post-traumatique (ESPT). Elles ont l'impression de revivre le traumatisme et présentent des comportements d'évitement, une hyperexcitation ainsi que des émotions négatives. L'ESPT est associé à une réduction de la qualité de vie des patients concernés et a un impact majeur sur leur fonctionnement. Son coût économique est également important. Sa prévalence varie en Europe de 0,6 à 6,7%. En Suisse, elle est estimée à 0,7% mais peut atteindre des niveaux beaucoup plus élevés selon les populations; 13% des hommes demandeurs d'asile déboutés souffrent d'ESPT par exemple.

^a Unité urgences et crise. Service de psychiatrie de liaison, CHUV, Les Allières, Beaumont 23, 1011 Lausanne, ^b Institut de médecine sociale et préventive CHUV et Université de Lausanne et Cochrane Suisse, Route de la Corniche 10, 1010 Lausanne

Des études suggèrent que des changements cérébraux d'hormones de stress peuvent contribuer à l'ESPT. Cette revue systématique cherche à déterminer si la prescription d'une médication active au niveau cérébral est susceptible de prévenir l'apparition d'un ESPT.

Résultats

Neuf essais randomisés comparatifs ont été inclus et le nombre total de participants était de 345. Les traumatismes à l'origine de l'ESPT étaient ponctuels (accident, agression, blessure, attaque terroriste, chirurgie cardiaque et choc septique) plutôt que répétés (guerre, violences physiques et sexuelles). Le critère de jugement primaire considéré était la diminution du risque d'apparition d'ESPT.

Pour la prévention de l'ESPT, par rapport au placebo:

- l'hydrocortisone montre des preuves d'efficacité de qualité modérée (RR 0,2; IC 95%: 0,05-0,6; 4 essais);
- les résultats concernant le propranolol, de faible qualité, ne sont pas conclusifs (RR 0,6; IC 95%: 0,2-1,6; 3 essais);
- les résultats des études isolées concernant l'escitalopram (1 essai), le témazépam (1 essai) et la gabapentine (1 essai) sont non concluants.

Limites

- Suivi de courte durée (12 semaines ou moins).
- Absence d'informations suffisantes sur les individus abandonnant l'étude, aucune étude ne présentant de nombreux abandons, toutefois.
- Majorité des études à haut risque de biais dans plusieurs domaines.
- Impact des traitements médicamenteux et psychologiques concomitants non documenté.

Conclusions des auteurs

Il existe des preuves de qualité modérée que l'hydrocortisone peut prévenir l'ESPT. L'efficacité du propranolol, de l'escitalopram, du témazépam et de la gabapentine ne peut être déterminée. Ces résultats se basant sur de petites études de qualité faible à modérée, d'autres études sont à envisager pour évaluer l'efficacité des interventions pharmacologiques dans la prévention de l'ESPT.

Réponse à la question clinique

Actuellement, la prescription d'un médicament pour éviter le développement d'un ESPT n'est pas recommandée puisqu'aucune des

molécules testées dans cette indication n'a montré une efficacité suffisante pour le moment. Il faut par ailleurs rappeler que, sur le plan médicamenteux, la prescription d'une benzodiazépine après un événement potentiellement traumatisant (EPT) est déconseillée au vu du risque de dépendance et d'allongement du temps pour se remettre de l'événement.

De manière générale, il est important de favoriser les ressources propres du patient après l'exposition à un EPT et d'éviter une médicalisation rapide. Une collaboration avec un psychiatre est à envisager. En effet, une autre revue Cochrane récente a montré que des approches psychothérapeutiques telles que, par exemple, les thérapies cognitivo-comportementales axées sur le traumatisme, étaient efficaces.

Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD006239. DOI: 10.1002/14651858.CD006239.pub2.

Abréviations:

RR risque relatif
IC 95% intervalle de confiance de 95%

ARTICLE

Open Access

Pharmacological prevention and early treatment of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis

Laurence Astill Wright¹, Marit Sijbrandij², Rob Sinnerton¹, Catrin Lewis¹, Neil P. Roberts^{1,3} and Jonathan I. Bisson¹

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common mental disorder associated with significant distress and reduced functioning. Its occurrence after a severe traumatic event and association with characteristic neurobiological changes make PTSD a good candidate for pharmacological prevention and early treatment. The primary aim for this systematic review and meta-analysis was to assess whether pharmacological interventions when compared to placebo, or other pharmacological/psychosocial interventions resulted in a clinically significant reduction or prevention of symptoms, improved functioning or quality of life, presence of disorder, or adverse effects. A systematic search was undertaken to identify RCTs, which used early pharmacotherapy (within three months of a traumatic event) to prevent and treat PTSD and acute stress disorder (ASD) in children and adults. Using Cochrane Collaboration methodology, RCTs were identified and rated for risk of bias. Available data was pooled to calculate risk ratios (RR) for PTSD prevalence and standardised mean differences (SMD) for PTSD severity. 19 RCTs met the inclusion criteria; 16 studies with adult participants and three with children. The methodological quality of most trials was low. Only hydrocortisone in adults was found to be superior to placebo (3 studies, $n = 88$, RR: 0.21 (CI 0.05 to 0.89)) although this was in populations with severe physical illness, raising concerns about generalisability. No significant effects were found for the other pharmacotherapies investigated (propranolol, oxytocin, gabapentin, fish oil (1470 mg DHA/147 mg EPA), fish oil (224 mg DHA/22.4 mg EPA), dexamethasone, escitalopram, imipramine and chloral hydrate). Hydrocortisone shows the most promise, of pharmacotherapies subjected to RCTs, as an emerging intervention in the prevention of PTSD within three months after trauma and should be a target for further investigation. The limited evidence for hydrocortisone and its adverse effects mean it cannot be recommended for routine use, but, it could be considered as a preventative intervention for people with severe physical illness or injury, shortly after a traumatic event, as long as there are no contraindications. More research is needed using larger, high quality RCTs to establish the most efficacious use of hydrocortisone in different populations and optimal dosing, dosing window and route. There is currently a lack of evidence to suggest that other pharmacological agents are likely to be effective.

Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common mental disorder manifesting through symptoms of re-

experiencing, hyper-arousal and avoidance following a traumatic event. In high-risk populations the prevalence of PTSD is estimated at 15.4%¹. PTSD is associated with substantial physical and psychiatric co-morbidity, including substance abuse and suicide². The DSM-5 states that symptoms must be present for one month following the traumatic event for PTSD to be diagnosed³. Acute stress disorder (ASD) has similar symptoms to PTSD, is diagnosed 3 days to 1 month post-trauma and is a good

Correspondence: Laurence Astill Wright (laurencewright@doctors.org.uk)

¹Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK

²Department of Clinical Psychology, VU University Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

Full list of author information is available at the end of the article

Table 1 Characteristics of included adult studies.

	Country	Trauma sample	Pharmacotherapy	Timing after trauma	Comparator	n	PTSD/ASD outcome	Follow up
Delahanty et al.*	USA	Injury	Hydrocortisone	<12 h	Placebo	43	PTSD Severity (CAPS)	1, 3 months
Denke et al.*	Germany	Septic Shock	Hydrocortisone	<6 h	Placebo	18	PTSD Incidence (PTSS-10)	12 months
Schelling et al.*	Germany	Septic Shock	Hydrocortisone	<6 h	Placebo	20	PTSD Incidence & Severity (SCID-IV & PTSS-10)	31 months
Schelling et al.	Germany	Zohar et al.*	Hydrocortisone	<6 h	Standard therapy	48	PTSD Severity (PTSS-10)	6 months
Weis et al.*	Germany	Cardiac Surgery	Hydrocortisone	<6 h	Placebo	28	PTSD Incidence (PTSS-10)	6 months
Zohar et al.*	Israel	Injury	Hydrocortisone	<6 h	Placebo	17	PTSD Incidence (CAPS)	3 months
Kok et al.*	Netherlands	Cardiac Surgery	Dexamethasone	<6 h	Placebo	2458	PTSD Incidence (PTSS-10)	18–48 months
Hoge et al.*	USA	Injury	Propranolol	4–12 h	Placebo	41	PTSD Incidence & Severity (CAPS)	1, 3 months
Pitman et al.*	USA	Injury	Propranolol	<6 h	Placebo	24	PTSD Incidence & Severity (CAPS)	1, 3 months
Stein et al.*	USA	Injury	Propranolol	<48 h	Placebo	38	ASD Severity & PTSD Incidence (ASDS & PCL-C)	1, 4, 8 months
Shalev et al.*	Israel	Injury	Escitalopram	19.8 days	Placebo	36	PTSD Incidence & Severity (CAPS)	5, 9 months
Suliman et al.*	South Africa	Injury	Escitalopram	<28 days	Placebo	29	PTSD Incidence (CAPS)	0.5, 6, 14 months
Zohar et al.	Israel/ South Africa	Injury	Escitalopram	<30 days	Placebo	198	PTSD Severity (CAPS)	14 months
Van Zuiden et al.*	Netherlands	Injury	Oxytocin	<12 days	Placebo	107	PTSD Incidence & Severity (CAPS)	1.5, 3, 6 months
Matsuoka et al.*	Japan	Injury	Fish oil (1470 mg DHA/ 147 mg EPA)	10 days	Placebo	110	PTSD Incidence & Severity (Clinical Diagnosis & CAPS)	3 months
Nishi et al.	Japan	Disaster Relief	Fish oil (224 mg DHA/ 22.4 mg EPA)	Not specified	Psychoeducation	172	PTSD Incidence (IES-R)	12.6 weeks

*Included in meta-analysis, PTSD, post-traumatic stress disorder, ASD, acute stress disorder, n, number of participants included at final assessment, CAPS, clinician administered PTSD scale, PTSS-10, post-traumatic 10 stress symptom Inventory, IES-R, impact of events scale—revised, SCID-IV, structured clinical interview for DSM IV, ASDS, acute stress disorder scale.

Table 3 Effects of pharmacotherapy for PTSD prevention in adult participant RCTs.

Pharmacotherapy	Outcome	Comparisons	Participants (n)	RR/SMD (95% CI)	I ²	GRADE judgement
Hydrocortisone	PTSD 3–6 months	3	98	RR: 0.21 (0.05 to 0.89)	0%	Low
Hydrocortisone	PTSD severity 3–6 months	1	43	SMD: -0.63 (-1.25 to -0.02)	NA	Very low
Hydrocortisone	PTSD >6 months	2	38	RR: 0.44 (0.16 to 1.23)	59%	Very low
Dexamethasone	PTSD 18–48 months	1	2458	RR: 0.80 (0.56 to 1.14)	NA	Very low
Propranolol	PTSD 3–6 months	3	96	RR: 0.75 (0.31 to 1.83)	0%	Low
Propranolol	PTSD severity 3–6 months	2	52	SMD: 0.06 (-0.49 to 0.61)	0%	Low
Escitalopram (treatment not prevention)	PTSD 3–6 months	2	92	RR: 1.05 (0.61 to 1.79)	0%	Low
Escitalopram (treatment not prevention)	PTSD severity 3–6 months	2	68	SMD: -0.01 (-0.49 to 0.47)	0%	Low
Gabapentin*	PTSD 3–6 months	1	32	RR: 0.80 (0.18 to 3.59)	NA	Very low
Oxytocin*	PTSD severity 3–6 months	1	107	SMD: -0.24 (-0.62 to 0.14)	NA	Very low
Fish oil (1470 mg DHA/147 mg EPA)*	PTSD 0–3 months	1	110	RR: 2.15 (0.20 to 23.04)	NA	Very Low

PTSD, post-traumatic stress disorder, n, number of participants included at final assessment, RR, relative risk, SMD, standard mean difference, CI, confidence interval, NA, not applicable, *only one study for outcome so data not pooled

16 études randomisées contrôlées incluses chez l'adulte**Hydrocortisone : seule à montrer un effet + sur :**

- la prévention du TSPT et les symptômes associés : dépression, anxiété, QdV
- mais le niveau de preuve reste faible (faibles effectifs, durée d'évaluation, ...)
- les modalités de prescription efficaces restent à préciser (en particulier p.o.)
- souvent étudiée chez des patients avec des pathologies somatiques ; les effets secondaires (somatiques, psychiques) et aussi les effets sur la qualité des souvenirs (pb témoignage) sont à prendre en compte

Effet 6h00 ?

- 1 étude propranolol < 6 h (Pitman et al., 2002) : pas d'effet significatif (idem celles > 6 h sur TSPT et TSA)
 - Étude dexaméthazone > 12 h (Delahanty et al., 2013), : effet + significatif
- Il existe sûrement des effets autres que ceux sur la reconsolidation mnésique : par ex. Ocytocine est aussi anxiolytique en plus de ses effets

Effets sur populations spécifiques ? Mais analyses post-hoc

- Escitalopram sur victimes d'agressions intentionnelles
- Ocytocine sur les patients avec des symptômes sévères
- A l'avenir : cibler sur des populations à haut risque de PTSD (par ex. dissociation péritraumatique)

Activer les processus de reconsolidation lors de l'administration pharmacologique pour maximiser les effets thérapeutiques ?

Et les morphiniques ? Etudes observationnelles (ex. Holbrook et al, 2010) chez des militaires combattant en Irak mais pas de RCT

Table 2 Characteristics of included child and adolescent studies.

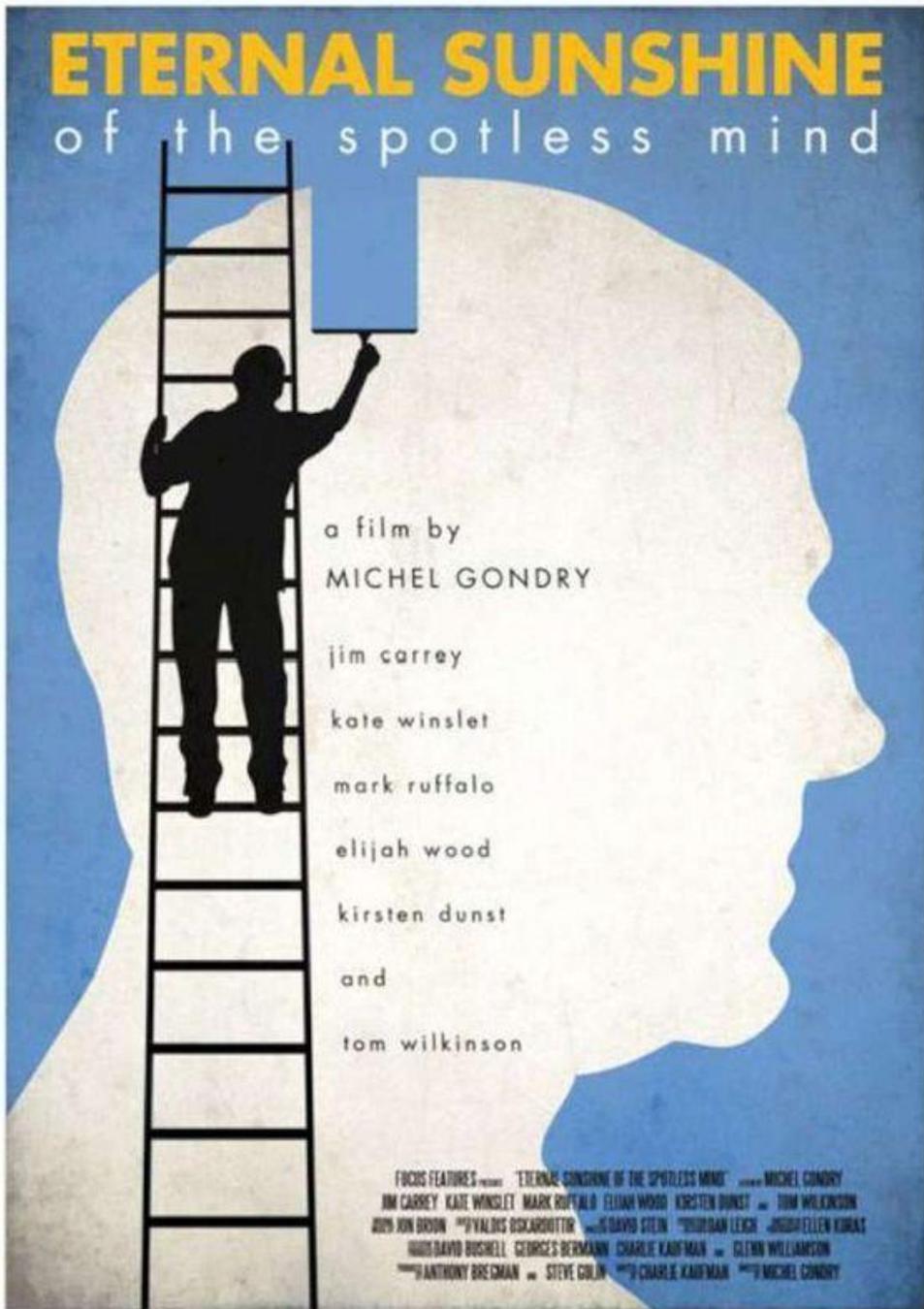
	Country	Trauma sample	Pharmacotherapy	Timing after trauma	Comparator	<i>n</i>	PTSD/ASD outcome	Follow up
Nugent*	USA	Injury	Propranolol	<12 h	Placebo	20	PTSD Incidence & Severity (CAPS-CA)	6 weeks
Rosenberg et al.*	USA	Burns	Propranolol	<2 days	Standard therapy	197	PTSD Incidence (MAGIC)	7 years
Robert et al.*	USA	Burns	Imipramine	36 days	Chloral hydrate	25	ASD Severity (Clinical Interview)	36 days

*Included in meta-analysis, PTSD, post-traumatic stress disorder, ASD, acute stress disorder, *n*, number of participants included at final assessment, CAPS-CA, clinician administered PTSD scale for children & adolescents, MAGIC, Missouri Assessment of Genetics Interview for Children, PTSD Section, DICA, diagnostic interview for children & adolescents

Table 4 Effects of pharmacotherapy for PTSD prevention in child and adolescent participant RCTs.

Pharmacotherapy	Outcome	Comparisons	Participants (<i>n</i>)	RR/SMD (95% CI)	<i>I</i> ²	GRADE judgement
Propranolol	PTSD severity 1–3 months	1	20	SMD: 0.01 (–0.87 to 0.89)	NA	Very low
Propranolol	PTSD 1 month–7 years	2	217	RR: 0.48 (0.13 to 1.77)	NA	Very low
Imipramine (vs. chloral hydrate)	ASD severity 0–7 days	1	25	RR: 2.17 (1.04 to 4.51)	NA	Very low

PTSD, post-traumatic stress disorder, ASD, acute stress disorder, *n*, number of participants included at final assessment, RR, relative risk, SMD, standard mean difference, CI, confidence interval, NA, not applicable



A-t-on le droit de modifier ou d'effacer les souvenirs ?



Et une prévention primaire du SSPT ?



« Oui à Iron Man, non à Spiderman ! »

Un nouveau cadre pour le soldat augmenté en France
avec l'avis du Comité d'éthique de la défense

Pierre Bourgois

En décembre 2020, le ministère des Armées a rendu public le premier avis du Comité d'éthique de la défense, portant sur le soldat augmenté. Celui-ci constitue une étape fondamentale dans la compréhension des enjeux ainsi que pour l'évolution même du phénomène d'augmentation du soldat, et fait de la France une puissance à l'avant-garde sur ces questions.

Le 4 décembre 2020, à l'occasion du « Digital forum innovation défense », le ministère des Armées a rendu public le premier avis du Comité d'éthique de la défense portant sur le soldat augmenté. Celui-ci était très attendu depuis la création du comité par la ministre des Armées, Florence Parly, le 10 janvier 2020. D'une trentaine de pages, il constitue une étape fondamentale dans la compréhension des enjeux et pour l'évolution même du phénomène d'augmentation (augmentation) au sein des forces armées.

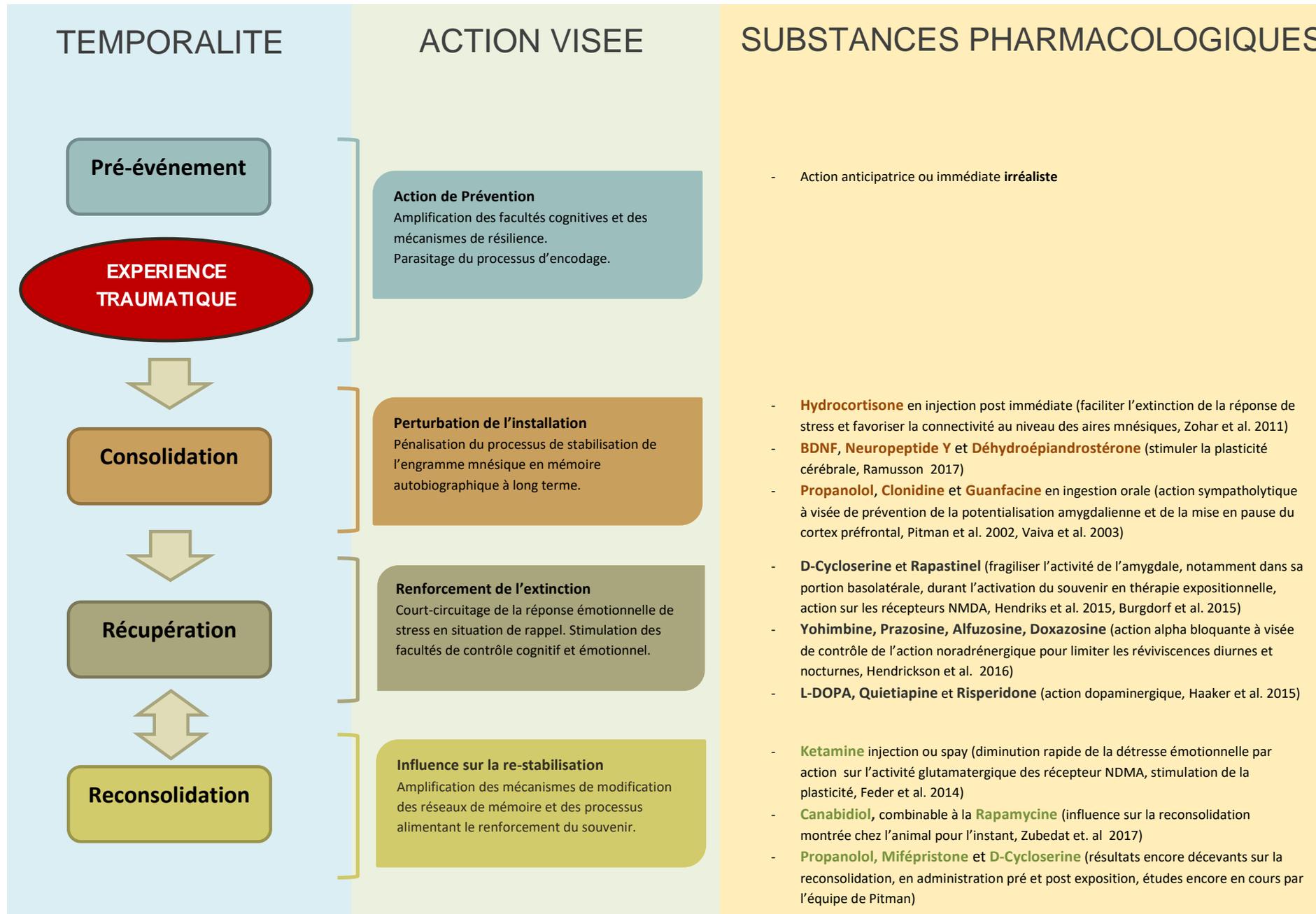
Plusieurs puissances militaires se sont lancées dans le développement du soldat augmenté. Ce dernier apparaît par exemple ouvertement, cela sous de nombreux aspects et depuis plusieurs années, dans la stratégie de recherche et développement du département de la Défense des États-Unis – l'ancien directeur de l'« Agence pour les projets de recherche avancée de défense » (DARPA), Anthony J. Tether, ayant d'ailleurs fait état, dès 2003, de l'importance de l'human enhancement pour les forces armées américaines. Au-delà du cas états-unien, le phénomène d'augmentation semble bien être devenu, à des degrés divers, une réalité pour les puissances contemporaines, que ce soit à travers certains usages ou projets passés et actuels (substances pharmacologiques, exosquelettes, etc.), ou dans les possibilités et perspectives futures offertes par les progrès technoscientifiques (ingénierie génétique, etc.).

Le soldat augmenté est cependant la source de problématiques et d'enjeux importants. Sur le plan opérationnel, il pourrait par exemple représenter un risque pour la cohésion des forces armées, en opérant une distinction majeure entre les combattants augmentés et ceux

« naturels », créant des inégalités, tensions et dysfonctionnements potentiels. L'augmentation militaire pourrait aussi soulever des interrogations juridiques importantes, en particulier au niveau du droit international humanitaire, notamment si celle-ci venait à être considérée comme un moyen de guerre, imposant à l'État en question un examen de licéité. Surtout, le soldat augmenté engendre des interrogations éthiques considérables. Il pourrait, entre autres, être questionné à travers le prisme de la théorie de la guerre juste, que ce soit sous l'angle de la conduite du conflit (*jus in bello*) avec un individu augmenté pouvant être dans l'incapacité de distinguer civils et combattants ou, dans les perspectives post-conflit (*jus post bellum*), avec un processus de paix difficile à atteindre dans le cas d'augmentations impactant par exemple la mémoire des soldats. Ce phénomène a par conséquent généré des préoccupations croissantes au sein des démocraties, où plusieurs débats ont émergé ces dernières années. En France, le soldat augmenté a ainsi été le premier sujet abordé par le Comité d'éthique de la défense, composé de 18 membres venant du monde militaire, institutionnel, académique, scientifique ou encore médical, et dont l'avis sur ce sujet a été remis à la ministre des Armées en septembre 2020.

Cet avis s'inscrit dans un contexte particulier, puisqu'il vient répondre à la recrudescence d'interrogations et de craintes suscitées par un phénomène complexe mêlant des dispositifs déjà à l'œuvre et des perspectives encore fictionnelles. Sur ce point, il s'organise autour d'une idée directrice claire : il s'agit d'empêcher les dérives possibles du soldat augmenté, en particulier sur le plan des valeurs fondamentales et de la dignité humaine, sans pour autant interdire son développement en tant que tel, chose qui pourrait nuire aux capacités opérationnelles et à la position stratégique

Une pharmacothérapie raisonnée ciblée sur les processus physiopathologiques



Une pharmacothérapie raisonnée ciblée sur des populations spécifiques

EUROPEAN JOURNAL OF PSYCHOTRAUMATOLOGY, 2017
VOL. 8, 1302652
<https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1302652>



PHD SUMMARY

 OPEN ACCESS  Check for updates

Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals

Jessie L. Frijling

Department of Psychiatry, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

ABSTRACT

Background: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a debilitating psychiatric disorder which develops in approximately 10% of trauma-exposed individuals. Currently, there are few early preventive interventions available for PTSD. Intranasal oxytocin administration early post-trauma may prevent PTSD symptom development, as oxytocin administration was previously found to beneficially impact neurobiological (e.g. amygdala reactivity) and socio-emotional PTSD vulnerability factors.

Objective: The overall aim of this dissertation was to investigate the potential of intranasal oxytocin administration as early preventive intervention for PTSD.

Methods: We performed a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study to assess the acute effects of a single administration of oxytocin on the functional fear neurocircuitry – consisting of the amygdala and (pre)frontal brain regions – in recently trauma-exposed emergency department patients (range $n = 37-41$). In addition, we performed a multicentre randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (RCT) to assess the efficacy of repeated intranasal oxytocin administration early after trauma for preventing PTSD symptom development up to six months posttrauma ($n = 107$).

Results: In our fMRI experiments we observed acutely increased amygdala reactivity to fearful faces and attenuated amygdala-ventromedial and ventrolateral prefrontal cortex functional connectivity after a single oxytocin administration in recently trauma-exposed individuals. However, in our RCT we found that repeated intranasal oxytocin administration early post-trauma reduced subsequent PTSD symptom development in recently trauma-exposed emergency department patients with high acute PTSD symptoms.

Conclusions: These findings indicate that repeated intranasal oxytocin is a promising early preventive intervention for PTSD for individuals at increased risk for PTSD due to high acute symptom severity. Administration frequency dependent effects of oxytocin or the effects of oxytocin administration on salience processing may serve as explanatory frameworks for the contrasting oxytocin effects on anxiety-related measures in our clinical and neuroimaging studies.

ARTICLE HISTORY

Received 12 February 2017
Accepted 15 February 2017

KEYWORDS

PTSD; early intervention;
prevention; oxytocin;
amygdala; fMRI

Une bibliographie raisonnable

- A. Auger et al. La thérapie médicamenteuse. In : Bilodeau et El-Hage, Stratégies thérapeutiques des traumatismes, PUFR, pp 119-130 (2018)
- R.K. Pitman, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol. Psychiatry* 51, 189–192 (2002).
- M. Sijbrandij, et al. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2, 413–421 (2015).
- A. Brunet, et al. Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: a randomized controlled trial, *Am J psychiatry*, 175: 427-433 (2018)
- International Society of Traumatic Stress Studies (ISTSS). New ISTSS Guidelines. Available at: <http://www.istss.org/treating-trauma/new-istss-guidelines.aspx>